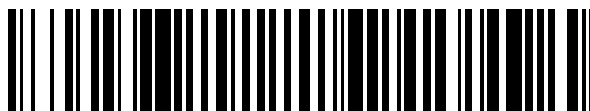


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 293**

51 Int. Cl.:

C07D 209/08 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.02.2008 E 08714673 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2012 EP 2114877**

54 Título: **Derivados de indol e indolina ciclopropilamida como antagonistas de receptores EP4**

30 Prioridad:

26.02.2007 US 903494 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

08.04.2013

73 Titular/es:

**MERCK CANADA INC. (100.0%)
16711 Trans-Canada Highway
Kirkland, QC H9H 3L1, CA**

72 Inventor/es:

**BOYD, MICHAEL;
COLUCCI, JOHN y
HAN, YONGXIN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 400 293 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de indol e indolina ciclopropilamida como antagonistas de receptores EP4

Antecedentes de la invención

5 Esta invención se refiere a compuestos y divulga procedimientos para tratar enfermedades mediadas por prostaglandina E y ciertas composiciones farmacéuticas de los mismos. Más particularmente, los compuestos de la invención son estructuralmente diferentes de NSAID y opiatos y son antagonistas de los efectos de dolor e inflamatorios de las prostaglandinas de tipo E.

10 Tres artículos de recapitulación describen la caracterización y la relevancia terapéutica de los receptores prostanoideos así como los agonistas y antagonistas selectivos más comúnmente usados: Eicosanoids: From Biotechnology to Therapeutic Applications, Folco, Samuelsson, Maclouf y Velo eds., Plenum Press, Nueva York, 1996, capítulo 14, 137-154; Journal of Lipid Mediators and Cell Signalling, 1996, 14, 83-87; y Prostaglandins and Other Lipid Mediators, 2002, 69, 557-573.

15 Así, ligandos de prostaglandinas selectivos, agonistas o antagonistas, dependiendo de qué subtipo de receptor de prostaglandina E se esté considerando, tienen propiedades anti-inflamatorias, antipiréticas y analgésicas similares a un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo convencional y además, tienen efectos en homeostasis vascular, reproducción, funciones gastrointestinales y metabolismo óseo. Estos compuestos pueden tener una capacidad disminuida para inducir algunos de los efectos secundarios basados en mecanismos de NSAID que son inhibidores de ciclooxigenasa indiscriminados. En particular, se cree que los compuestos tienen un potencial reducido para toxicidad gastrointestinal, un potencial reducido para efectos secundarios renales, un efecto reducido en tiempos de sangrado y una capacidad disminuida para inducir ataques asmáticos en sujetos sensibles a la aspirina.

20 En The Journal of Clinical Investigation (2002, 110, 651-658), los estudios sugieren que la inflamación crónica inducida por inyección de anticuerpo de colágeno en ratones está mediada principalmente a través del subtipo EP4 de receptores PGE₂. Publicaciones de Solicitudes de Patentes WO 96/06822 (7 de marzo, 1996), WO 96/11902 (25 de abril, 1996) y EP 752421-A1 (8 de enero, 1997) divulgan compuestos como que son útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por prostaglandinas.

25 La presente invención se refiere a compuestos novedosos que son agonistas del subtipo EP4 de receptores PGE₂. Los compuestos serían por lo tanto útiles para el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por el receptor EP4, tales como dolor agudo y crónico, artritis reumatoide y cáncer.

30 El documento WO-A-2007143825 (Merck Frosst Canadá Ltd) describe compuestos similares a la presente invención pero que contienen una indolina más que un anillo indol. Ello es citable solamente por novedad.

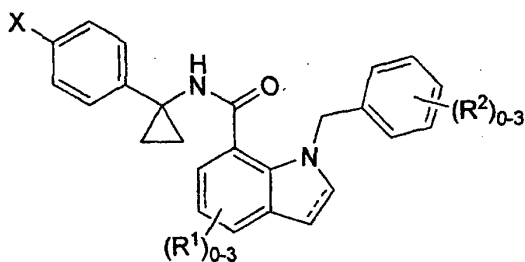
El documento US-A-20050065188 (Warner-Lambert Company) describe compuestos que tienen un grupo fenilo o piridilo más que benzoindol como inhibidores de prostaglandina E₂.

Sumario de la invención

35 Esta invención se refiere a derivados de indol e indolina ciclopropilamida como antagonistas de receptor EP4 útiles para el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por EP4, tales como dolor agudo o crónico, osteoartritis, artritis reumatoide y cáncer. Se describen también composiciones y procedimientos de uso.

Descripción detallada de la invención


La invención comprende un género de compuestos de Fórmula I



40

I

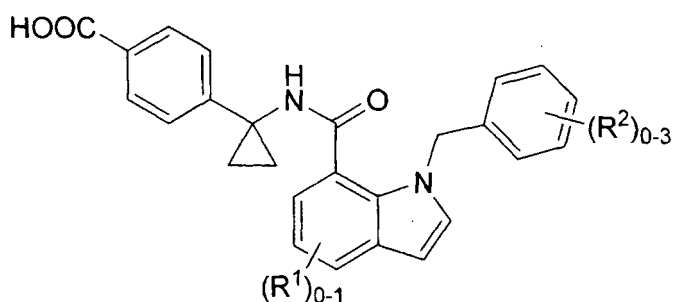
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

 es un enlace doble;

X es -COOH o tetrazolilo; y

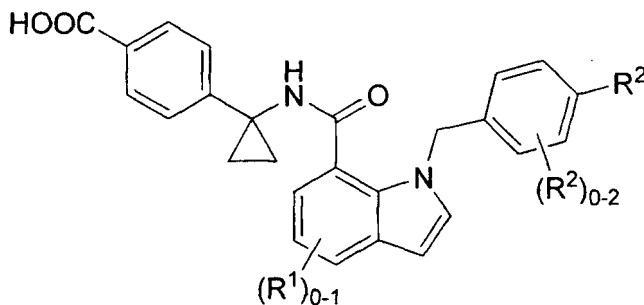
R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo constituido por: halo, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, fluoroalcoxi C₁₋₄ y acetilo.

5 Dentro del género, la invención comprende un subgénero de compuestos de Fórmula la



la

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que las variables R¹ y R² son según se han definido anteriormente. Dentro de este subgénero, la invención comprende una clase de compuestos de Fórmula lb

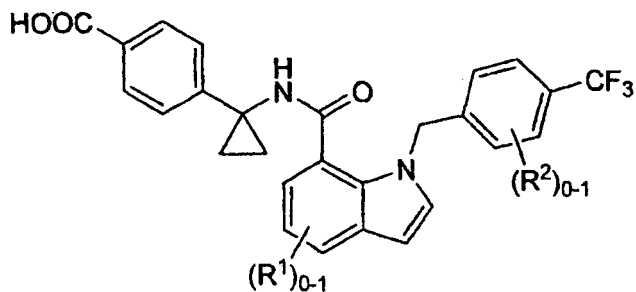


10

lb

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que las variables R¹ y R² son según se han definido anteriormente.

Dentro de la clase, la invención comprende una subclase de compuestos de Fórmula lc

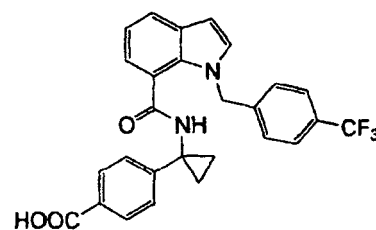
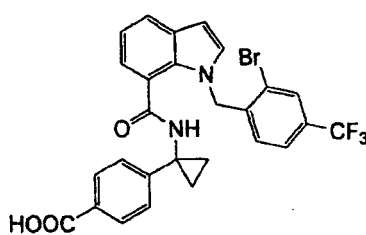
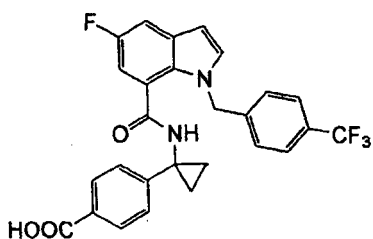
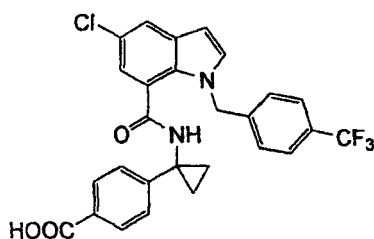


15

lc

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que las variables R¹ y R² son según se han definido anteriormente.

20 La invención también comprende un compuesto seleccionado de los siguientes:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos precedentes. En una realización de la presente invención, la invención comprende la sal de dietilamina, de sodio, de potasio y de L-lisina de cualquiera de los compuestos precedentes.

La invención también comprende una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I en mezcla con uno o más vehículos o excipientes fisiológicamente aceptables.

10 La invención también comprende un compuesto de Fórmula I o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en medicina humana o veterinaria.

También se describe un procedimiento de tratamiento de un sujeto animal o humano que sufre de una afección que está mediada por la acción de PGE2 en receptores EP4, procedimiento que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I.

15 La invención también comprende el uso de un compuesto de Fórmula I para la elaboración de un agente terapéutico para el tratamiento de una afección que esté mediada por la acción de PGE2 en receptores EP4.

También se describe un procedimiento para tratar dolor agudo o crónico, migraña, osteoartritis, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, gota, bursitis, espondilitis anquilosante, dismenorrea primaria, cáncer o aterosclerosis en un paciente en necesidad del mismo que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 **Abreviaturas:**

Las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados:

DCM = diclorometano

DIPEA N,N'-diisopropiletilamina

DMF = N,N-dimetilformamida

25 DMSO = dimetilsulfóxido

HATU = hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio

TA = temperatura ambiente

TFA = ácido trifluoroacético

THF = tetrahidrofurano

30 TMEDA = N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina

Definiciones

"Alquilo", así como otros grupos que tienen el prefijo "alc", tales como alcoxi, alcanóilo, quiere decir cadenas de carbono que pueden ser lineales o ramificadas o combinaciones de las mismas. Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec- y terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y similares.

- 5 "Fluoroalquilo" quiere decir alquilo según se ha definido anteriormente en el que uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado por átomos de fluoro.

"Alquenilo" quiere decir cadenas de carbono que contienen al menos un doble enlace carbono-carbono y que pueden ser lineales o ramificadas o combinaciones de las mismas. Ejemplos de alquenilo incluyen vinilo, alilo, isopropenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, 1-propenilo, 2-butenilo, 2-metil-2-butenilo y similares.

- 10 "Alquínilo" quiere decir cadenas de carbono que contienen al menos un triple enlace carbono-carbono y que pueden ser lineales o ramificadas o combinaciones de las mismas. Ejemplos de alquínilo incluyen etinilo, propargilo, 3-metil-1-pentinilo, 2-heptinilo y similares.

- 15 "Cicloalquilo" quiere decir anillos carbocíclicos saturados mono- o bicíclicos, teniendo cada uno de ellos de 3 a 10 átomos de carbono. Un "análogo condensado" de cicloalquilo quiere decir un anillo monocíclico condensado a un grupo arilo o heteroarilo en el que el punto de unión está en la parte no aromática. Ejemplos de cicloalquilo y análogos condensados del mismo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, tetrahidronaftilo, decahidronaftilo, indanilo y similares.

"Alcoxi" quiere decir grupos alcoxi de una cadena lineal o ramificada que tenga el número de átomos de carbono indicado. Alcoxi C₁₋₆, por ejemplo, incluye metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y similares.

- 20 "Cicloalcoxi" quiere decir cicloalquilo según se ha definido anteriormente unido a un átomo de oxígeno, tal como ciclopropoxi.

"Fluoroalcoxi" quiere decir alcoxi según se ha definido anteriormente en el que uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado por átomos de fluoro.

- 25 "Arilo" quiere decir anillos aromáticos mono o bicíclicos que contienen solamente átomos de carbono. Un "análogo condensado" de arilo quiere decir un grupo arilo condensado a un grupo cicloalquilo monocíclico o heterociclilo monocíclico en el que el punto de unión está en la parte aromática. Ejemplos de arilo y análogos condensados de los mismos incluyen fenilo, naftilo, indanilo, indenilo, tetrahidronaftilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzopiranilo, 1,4-benzodioxanilo y similares.

- 30 "Heteroarilo" quiere decir un anillo aromático o sistema de anillo bicíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N, conteniendo cada anillo 5 a 6 átomos. Un "análogo condensado" de heteroarilo quiere decir un grupo heteroarilo condensado a un grupo cicloalquilo monocíclico o heterociclilo monocíclico en el que el punto de unión está en la parte aromática. Ejemplos de heteroarilo incluyen pirrolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, piridilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, triazinilo, tienilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, furo(2,3-b)piridilo, quinolilo, indolilo, isoquinolilo y similares.

- 35 "Heterociclilo" quiere decir anillos mono- o bicíclicos saturados o parcialmente insaturados que no son aromáticos que contienen al menos un heteroátomo seleccionado de N, S y O, teniendo cada uno de dichos anillos 3 a 10 átomos en los que el punto de unión puede ser carbono o nitrógeno. Un "análogo condensado" de heterociclilo quiere decir un heterociclo monocíclico condensado a un grupo arilo o heteroarilo en el que el punto de unión está en la parte no aromática. Ejemplos de "heterociclilo" y análogos condensados del mismo incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, imidazolidinilo, 2,3-dihidrofuro(2,3-b)piridilo, benzoxazinilo, tetrahidrohidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, dihidroindolilo y similares. El término también incluye anillos monocíclicos parcialmente insaturados que no son aromáticos, tales como 2- o 4-piridonas unidas a través del nitrógeno o (1H,3H)-pirimidina-2,4-dionas N-sustituidas (uracilos N-sustituidos).

- 45 "Halógeno" y "halo" incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

Isómeros ópticos-Diastereómeros-Isómeros geométricos-Tautómeros

Los compuestos de Fórmula I contienen uno o más centros asimétricos y pueden así presentarse como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereómeras y diastereómeros individuales. La presente invención pretende comprender todas las formas isómeras tales de los compuestos de Fórmula I.

- 50 Algunos de los compuestos que se describen en la presente memoria contienen enlaces olefínicos dobles y a no ser que se especifique lo contrario se pretende que incluyan ambos isómeros geométricos E y Z.

Algunos de los compuestos descritos en el presente documento pueden existir con diferentes puntos de unión de hidrógeno, referidos como tautómeros. Un ejemplo tal puede ser una cetona y su forma enol conocidas como

tautómeros cetoenólicos. Los tautómeros individuales así como la mezcla de los mismos están comprendidos con compuestos de Fórmula I.

5 Se pueden separar compuestos de Fórmula I en pares diastereoméricos de enantiómeros mediante, por ejemplo, cristalización fraccionada en un disolvente adecuado, por ejemplo MeOH o EtOAc o una mezcla de los mismos. El par de enantiómeros así obtenidos se puede separar en estereoisómeros individuales por medios convencionales, por ejemplo usando una amina ópticamente activa como un agente de resolución o en una columna de HPLC quiral.

Alternativamente, cualquier enantiómero de un compuesto de la Fórmula I general se puede obtener mediante síntesis estereoespecífica usando materiales de partida o reactivos ópticamente puros de configuración conocida.

Sales

10 El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férrica, ferrosa, litio, magnesio, sales mangánicas, manganosas, de potasio, de sodio, de cinc y similares. Son particularmente preferidas las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas que se dan en la naturaleza, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaina, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenodiamina, N-etil-morfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

20 Cuando el compuesto de la presente invención es básico, pueden prepararse sales a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, que incluyen ácidos inorgánicos y orgánicos. Tales ácidos incluyen ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico y similares. Se prefieren particularmente los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico y tartárico.

25 Se entenderá que, tal como se usa en la presente memoria, las referencias a los compuestos de la Fórmula I se pretende que también incluyan las sales farmacéuticamente aceptables.

Utilidades

30 Los compuestos de la invención son antagonistas del receptor EP4 y son por lo tanto útiles en tratar enfermedades mediadas por receptor EP4.

En vista de su capacidad para unir al receptor EP4, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de los trastornos que siguen. Así, los compuestos de la invención son útiles como analgésicos. Por ejemplo son útiles en el tratamiento de dolor articular crónico (por ejemplo artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis reumatoide, artritis gotosa y artritis juvenil) incluyendo la propiedad de modificación de enfermedad y preservación de estructura articular; dolor musculoesquelético; dolor de la parte baja de la espalda y de cuello; esguinces y distensiones; dolor neuropático, dolor mantenido simpáticamente; miositis; dolor asociado con cáncer y fibromialgia; dolor asociado con migraña; dolor asociado con gripe u otras infecciones virales, tales como el resfriado común; fiebre reumática; dolor asociado con trastornos intestinales funcionales tales como dispepsia no ulcerosa, dolor de pecho no cardiaco y síndrome de colon irritable; dolor asociado con isquemia miocárdica; dolor postoperatorio, dolor de cabeza; dolor dental; y dismenorrea.

40 Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de dolor neuropático. Los síndromes de dolor neuropático pueden desarrollarse tras daño neuronal y el dolor resultante puede persistir durante meses o años, incluso después de que el daño original ha sanado. El daño neuronal puede ocurrir en los nervios periféricos, raíces dorsales, médula espinal o ciertas regiones en el cerebro. Los síndromes de dolor neuropático se clasifican tradicionalmente de acuerdo con la enfermedad o evento que 25 los provoca. Los síndromes de dolor neuropático incluyen: neuropatía diabética; ciática; dolor de la parte baja de la espalda inespecífico; dolor de esclerosis múltiple; fibromialgia; neuropatía relacionada con VIH; neuralgia post-herpética; neuralgia trigeminal; y dolor resultante de traumatismo físico, amputación; cáncer, toxinas o afecciones inflamatorias crónicas. Estas afecciones son difíciles de tratar y aunque se sabe que varios fármacos tienen eficacia limitada, el control de dolor completo raramente se logra. Los síntomas de dolor neuropático son increíblemente heterogéneos y se describen a menudo como dolor que brota de forma espontánea y lacerante, o dolor abrasador, en curso. Además, hay dolor asociado con sensaciones normalmente no dolorosas tales como "alfileres y agujas" (parestias y diestias), 35 sensibilidad incrementada al toque (hiperestias), sensación dolorosa tras estimulación inocua (alodinia dinámica, estática o térmica), sensibilidad incrementada a estímulos nocivos (hiperalgesia térmica, de frío, mecánica), sensación de dolor continua después de retirada del estímulo (hiperpatía) o una ausencia o déficit de vías sensoriales selectivas (hipoalgesia).

55 Los compuestos de la invención son también útiles en el tratamiento de inflamación, por ejemplo en el tratamiento de las afecciones cutáneas (por ejemplo eritema solar, quemaduras, eccema, dermatitis, psoriasis); enfermedades

- oftálmicas tales como glaucoma, retinitis, retinopatías, uveítis y de daño agudo al tejido ocular (por ejemplo conjuntivitis); trastornos pulmonares (por ejemplo asma, bronquitis, enfisema, rinitis alérgica, síndrome de dificultad respiratoria, pulmón de criadores de palomas, pulmón de granjero, CORD); trastornos del tracto gastrointestinal (por ejemplo úlcera aftosa, enfermedad de Crohn, gastritis atópica, gastritis varioliforme, colitis ulcerativa, enfermedad
- 5 celíaca, ileítis regional, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de reflujo gastrointestinal); trasplante de órganos; otras afecciones con un componente inflamatorio tales como enfermedad vascular, migraña, periarteritis nodosa, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de Hodgkin, esclerodoma, miastenia gravis, esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome nefrótico, síndrome de Behcet, polimiositis, gingivitis, isquemia miocárdica, pirexia, lupus eritematoso sistémico, polimiositis, tendinitis, bursitis y síndrome de Sjogren.
- 10 Los compuestos de la invención son también útiles en el tratamiento de enfermedades inmunológicas tales como enfermedades autoinmunes, enfermedades de deficiencia inmunológica o trasplante de órganos. Los compuestos de la invención son también efectivos en incrementar la latencia de la infección por VIH.
- Los compuestos de la invención son también útiles en el tratamiento de enfermedades de función plaquetaria anormal (por ejemplo enfermedades vasculares oclusivas).
- 15 Los compuestos de la invención son también útiles para la preparación de un fármaco con acción diurética.
- Los compuestos de la invención son también útiles en el tratamiento de impotencia o disfunción eréctil.
- Los compuestos de la invención son también útiles en el tratamiento de enfermedad ósea caracterizada por metabolismo óseo anormal o resorción ósea anormal tal como osteoporosis (especialmente osteoporosis postmenopáusica), hipercalcemia, hiperparatiroidismo, enfermedades óseas de Paget, osteolisis, hipercalcemia de malignidad con o sin metástasis ósea, artritis reumatoide, periodontitis, osteoartritis, ostealgia, osteopenia, caquexia
- 20 de cáncer, calculosis, litiasis (especialmente urolitiasis), carcinoma sólido, gota y espondilitis anquilosante, tendinitis y bursitis. En un aspecto adicional los compuestos de la invención pueden ser útiles en inhibir resorción ósea y/o promover generación ósea.
- Los compuestos de la invención son también útiles para atenuar los efectos secundarios hemodinámicos de inhibidores de NSAID y de COX-2.
- 25 Los compuestos de la invención son también útiles en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como hipertensión o isquemia miocárdica; insuficiencia venosa funcional u orgánica; terapia varicosa; hemorroides; y estados de choque asociados con una caída marcada en la tensión arterial (por ejemplo choque séptico).
- Los compuestos de la invención son también útiles en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y de neurodegeneración tal como demencia, particularmente demencia degenerativa (incluyendo demencia senil, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, ALS, enfermedad neuronal motora); demencia vascular (incluyendo demencia multi-infarto); así como demencia asociada con lesiones que ocupan espacio intracraneal; traumatismo; infecciones y afecciones
- 30 relacionadas (incluyendo infección de VIH); metabolismo; toxinas; anoxia y deficiencia vitamínica; y deterioro cognitivo leve asociado con el envejecimiento, particularmente Deterioro de la Memoria Asociado a la Edad.
- 35 Los compuestos de Fórmula I son también útiles en el tratamiento de neuroprotección y en el tratamiento de neurodegeneración tras apoplejía, paro cardíaco, derivación pulmonar, daño cerebral traumático, daño de la médula espinal o similar.
- Los compuestos de la invención son también útiles en el tratamiento de tinnitus.
- 40 Los compuestos de la invención son también útiles en evitar o reducir la dependencia a, o en evitar o reducir la tolerancia o revertir la tolerancia a, un agente inductor de dependencia. Ejemplos de agentes que inducen dependencia incluyen opioides (por ejemplo morfina), depresores del sistema nervioso central (por ejemplo etanol), psicoestimulantes (por ejemplo cocaína) y nicotina.
- Los compuestos de la invención son también útiles en el tratamiento de complicaciones en diabetes de Tipo 1 (por ejemplo microangiopatía diabética, retinopatía diabética, nefropatía diabética, degeneración macular, glaucoma),
- 45 síndrome nefrótico, anemia aplásica, uveítis, enfermedad de Kawasaki y sarcoidosis.
- Los compuestos de la invención son también útiles en el tratamiento de disfunción renal (nefritis, particularmente glomerulonefritis proliferativa mesangial, síndrome nefrítico), disfunción hepática (hepatitis, cirrosis), disfunción gastrointestinal (diarrea) y cáncer de colon.
- 50 Los compuestos de la invención son también útiles para tratar o evitar una neoplasia en un sujeto en necesidad de tal tratamiento o prevención. El término "tratamiento" incluye inhibición parcial o total del crecimiento neoplásico, dispersión neoplásica o metástasis neoplásica, así como destrucción parcial o total de las células neoplásicas. El término "prevención" incluye bien evitar la aparición de neoplasia clínicamente evidente totalmente o bien evitar la aparición de una fase preclínicamente evidente de neoplasia en individuos en riesgo. También se desea que esté

comprendida por esta definición la prevención de iniciación por células malignas o detener o revertir la progresión de células premalignas a células malignas. Esto incluye tratamiento profiláctico de aquellos en riesgo de desarrollar la neoplasia. El término "sujeto" para propósitos de tratamiento incluye cualquier sujeto humano o mamífero que tenga una cualquiera de las neoplasias conocidas y preferentemente es un sujeto humano. Para procedimientos de

5

El término "neoplasia" incluye tumores, crecimientos y pólipos tanto benignos como malignos. Así, los compuestos de la invención son útiles para tratar o evitar tumores, crecimientos y pólipos benignos que incluyen papiloma de células escamosas, tumor de células basales, papiloma de células transicionales, adenoma, gastrinoma, adenoma colangiocelular, adenoma hepatocelular, adenoma tubular renal, oncocitoma, tumor glómico, nevus melanocítico, fibroma, mixoma, lipoma, leiomioma, rabdomioma, teratoma benigno, hemangioma, osteoma, condroma y meningioma. Los compuestos de la invención son también útiles para tratar o evitar tumores, crecimientos y pólipos cancerosos, que incluyen carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma, gastrinoma maligno, carcinoma colangiocelular, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células renales, melanoma maligno, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, leiomiosarcoma, rabdomiosarcoma, teratoma maligno, hemangiosarcoma, sarcoma de Kaposi, linfangiosarcoma, osteosarcoma, condrosarcoma, meningioma maligno, linfoma no de Hodgkin, linfoma de Hodgkin y leucemia. Para propósitos de esta memoria descriptiva, "neoplasia" incluye cáncer cerebral, cáncer de huesos, neoplasia derivada de células epiteliales (carcinoma epitelial), carcinoma de células basales, adenocarcinoma, cáncer gastrointestinal tal como cáncer de labios, cáncer bucal, cáncer esofágico, cáncer de células pequeñas y cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de ovario, cáncer cervical, cáncer de pulmón, cáncer de mama y cáncer de piel tal como cánceres escamosos y cánceres de células basales, cáncer de próstata, carcinoma de células renales y otros cánceres conocidos que afectan a células epiteliales, mesenquimales o sanguíneas por todo el cuerpo. Los compuestos de la invención son útiles para tratar o evitar cualquiera de los cánceres predeterminados. Los compuestos de la invención son útiles para tratar o evitar tumores, crecimientos o pólipos benignos o cancerosos de los siguientes tipos celulares: epitelio escamoso, células basales, epitelio transicional, epitelio glandular, células G, epitelio de los conductos biliares, hepatocitos, epitelio de túbulos, melanocitos, tejido conectivo fibroso, esqueleto cardíaco, tejido adiposo, músculo liso, músculo esquelético, células germinales, vasos sanguíneos, vasos linfáticos, hueso, cartílago, meninges, células linfoides y células hematopoyéticas. Los compuestos se pueden usar para tratar sujetos que tienen pólipos adenomatosos, incluyendo aquellos con poliposis adenomatosa familiar (FAP). Adicionalmente, los compuestos se pueden usar para evitar que se formen pólipos en pacientes en riesgo de FAP. Preferentemente, los compuestos de la invención son útiles para tratar o evitar los siguientes cánceres: colorrectal, de esófago, de estómago, de mama, de cabeza y cuello, de piel, de pulmón, de hígado, de vesícula biliar, de páncreas, de vejiga, de endometrio, de cérvix, de próstata, de tiroides y de cerebro.

10

15

20

25

30

35

Se entiende que la referencia a tratamiento incluye tanto tratamiento de síntomas establecidos como tratamiento profiláctico, a menos que se indique explícitamente lo contrario.

Intervalos de dosis

40

La magnitud de dosis profiláctica o terapéutica de un compuesto de Fórmula I variará, por supuesto, con la naturaleza y gravedad de la afección a tratarse y con el compuesto particular de Fórmula I usado y su vía de administración. La dosis variará de acuerdo con la edad, el peso y la respuesta del paciente individual. En general, el intervalo de dosis diaria está dentro del intervalo desde aproximadamente 0,001 mg hasta aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal de un mamífero, preferentemente 0,01 mg a aproximadamente 50 mg por kg y lo más preferentemente 0,1 a

45

10 mg por kg, en dosis individuales o divididas. Por otro lado, puede ser necesario usar dosificaciones fuera de estos límites en algunos casos.

Un intervalo de dosificación adecuada para usar donde se emplea una composición para administración intravenosa, es desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 25 mg (preferentemente desde 0,1 mg hasta aproximadamente 10 mg) de un compuesto de Fórmula I por kg de peso corporal por día.

50

Una dosificación adecuada en el caso donde se emplea una composición oral, es, por ejemplo desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 100 mg de un compuesto de Fórmula I o la por kg de peso corporal por día, preferentemente desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 10 mg por kg.

Un intervalo de dosificación adecuada para usar donde se emplea una composición para administración sublingual, es desde 0,01 mg hasta aproximadamente 25 mg (preferentemente desde 0,1 mg hasta aproximadamente 5 mg) de un compuesto de Fórmula I por kg de peso corporal por día.

55

Composiciones farmacéuticas

Otro aspecto de la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El término "composición", como en composición farmacéutica,

se usa para abarcar un producto que comprenda el/los ingrediente(s) activo(s) y el/los ingrediente(s) inerte(s) (excipientes farmacéuticamente aceptables) que componen el vehículo, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de combinación, complejación o agregación de cualesquiera dos o más de los ingredientes, o de disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. De acuerdo con ello, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden cualquier composición preparada mezclando un compuesto del Fórmula I, ingrediente(s) activo(s) adicional(es) y excipientes farmacéuticamente aceptables.

Cualquier vía de administración adecuada se puede emplear para suministrar a un mamífero, especialmente a un ser humano con una dosificación efectiva de un compuesto de la invención actual. Por ejemplo, se pueden emplear oral, sublingual, rectal, tópica, parenteral, ocular, pulmonar, nasal y similares. Las formas farmacéuticas incluyen comprimidos, trociscos, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, pomadas, aerosoles y similares.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto de Fórmula I como un ingrediente activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y pueden contener también un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases no tóxicas o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen bases o ácidos inorgánicos y bases o ácidos orgánicos.

Las composiciones incluyen composiciones adecuadas para administración oral, sublingual, rectal, tópica, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, e intravenosa), ocular (oftálmica), pulmonar (inhalación de aerosoles), o administración nasal, aunque la vía más adecuada en cualquier caso dado dependerá de la naturaleza y gravedad de las afecciones que se estén tratando y de la naturaleza del ingrediente activo. Estas pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de farmacia.

Para administración por inhalación, los compuestos de la presente invención se administran convenientemente en forma de una presentación de pulverizador de aerosoles a partir de envases presurizados o de nebulizadores. Los compuestos pueden administrarse como polvos que se pueden formular y la composición de polvos se puede inhalar con la ayuda de un dispositivo inhalador de polvo de insuflación. Los sistemas de administración preferidos para inhalación son aerosol de inhalación de dosis medida (MDI), que se puede formular como una suspensión o solución de un compuesto de Fórmula I en propulsores adecuados, tales como fluorocarburos o hidrocarburos y aerosol de inhalación de polvo seco (DPI), que puede formularse como un polvo seco de un compuesto de Fórmula I con o sin excipientes adicionales.

Las formulaciones tópicas adecuadas de un compuesto de fórmula I incluyen dispositivos transdérmicos, aerosoles, cremas, pomadas, lociones, polvos espolvoreables y similares.

En uso práctico, los compuestos de Fórmula I se pueden combinar con el ingrediente activo en mezcla íntima con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas de combinación farmacéutica convencionales. El vehículo puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración, por ejemplo oral o parenteral (incluyendo intravenosa). En la preparación de las composiciones para formas farmacéuticas orales, se pueden emplear cualesquiera de los medios farmacéuticos usuales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones; o vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes granuladores, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de preparaciones sólidas orales tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas y comprimidos, con las preparaciones orales sólidas prefiriéndose sobre las preparaciones líquidas. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma de unidad de dosificación oral ventajosa y las cápsulas representan la unidad de dosificación oral más ventajosa en la que se emplean obviamente los vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse por técnicas estándar acuosas o no acuosas.

Además de las formas farmacéuticas comunes expuestas anteriormente, los compuestos de Fórmula I pueden también administrarse por medios de liberación controlada y/o por dispositivos de administración tales como aquellos descritos en las Patentes de los Estados Unidos N.^{os}: 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; 3.630.200 y 4.008.719.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, sellos o comprimidos conteniendo cada una de ellas una cantidad predeterminada del ingrediente activo, como un polvo o gránulos o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso, un líquido no acuoso, una emulsión de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. Tales composiciones se pueden preparar por cualquiera de los procedimientos de farmacia pero todos los procedimientos incluyen la etapa de llevar a asociación el ingrediente activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes necesarios. En general, las composiciones se preparan mezclando uniformemente e íntimamente el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos y después, si es necesario, moldeando el producto en la presentación deseada. Por ejemplo, un comprimido se puede preparar mediante compresión o moldeando, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Se pueden preparar comprimidos prensados

comprimiendo en una máquina adecuada, el ingrediente activo en una forma fluida tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, agente tensioactivo o agente dispersante. Se pueden preparar comprimidos moldeados moldeando, en una máquina adecuada, una mezcla del compuesto pulverizado humedecido con un diluyente líquido inerte. Deseablemente, cada comprimido contiene desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo y cada sello o cápsula contiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo.

Politerapia

Se pueden usar compuestos de Fórmula I en combinación con otros fármacos que se usan en el tratamiento/prevencción/supresión o mejora de las enfermedades o afecciones para las que son útiles dichos compuestos de Fórmula I. Pueden administrarse otros de dichos fármacos, por una vía y en una cantidad comúnmente usada para ello, de manera simultánea o secuencial con un compuesto de Fórmula I. Cuando se usa un compuesto de Fórmula I de manera simultánea con uno o más fármacos distintos, se prefiere una composición farmacéutica que contenga tales fármacos distintos además del compuesto de Fórmula I. De acuerdo con ello, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que también contienen uno o más ingredientes activos, además de un compuesto de Fórmula I. Ejemplos de otros ingredientes activos eficaces en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson que pueden combinarse con un compuesto de Fórmula I, bien administrados de manera separada o bien en las mismas composiciones farmacéuticas, incluyen, pero no se limitan a: inhibidores de COX-2, tales como celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib o parecoxib; inhibidores de 5-lipoxigenasa; NSAID, tales como diclofenaco, indometacina, nabumetona o ibuprofeno; antagonistas de receptores de leucotrienos; DMARD tales como metotrexato; agonistas de receptor A1 de adenosina; bloqueantes de canales de calcio, tales como lamotrigina; moduladores de receptor de NMDA, tales como antagonistas de receptor de glicina; gabapentina y compuestos relacionados; antidepresivos tricíclicos tales como amitriptilina; fármacos antiepilépticos que estabilizan neuronas; inhibidores de captación mono-aminérgica tales como venlafaxina; analgésicos opioides; anestésicos locales; agonistas de 5HT, tales como triptanes, por ejemplo sumatriptán, naratriptán, zolmitriptán, eletriptán, frovatriptán, almotriptán o rizatriptán; ligandos de receptor EP1; ligandos de receptor EP2; ligandos de receptor EP3; antagonistas de EP1; antagonistas de EP2 y antagonistas de EP3. Cuando los compuestos se usan en combinación con otros agentes terapéuticos, los compuestos se pueden administrar bien secuencialmente o bien simultáneamente por cualquier vía conveniente.

La invención proporciona así, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un agente o agentes terapéuticos adicionales.

Las combinaciones referidas anteriormente pueden presentarse convenientemente para usar en forma de una formulación farmacéutica y así las composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se ha definido anteriormente junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable comprenden un aspecto adicional de la invención. Los componentes individuales de dichas combinaciones pueden administrarse o bien secuencialmente o bien simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas.

La proporción en peso del compuesto de la Fórmula I con respecto al segundo principio activo se puede variar y dependerá de la dosis efectiva de cada ingrediente. En general, se usará una dosis efectiva de cada uno. Así, por ejemplo, cuando un compuesto de Fórmula I se combina con un NSAID la proporción en peso del compuesto de Fórmula I al NSAID variará generalmente desde aproximadamente 1000:1 hasta aproximadamente 1:1000, preferentemente aproximadamente 200:1 hasta aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de Fórmula I y otros ingredientes activos generalmente también estarán dentro del intervalo mencionado anteriormente, pero en cada caso, debería usarse una dosis eficaz de cada ingrediente activo.

Ensayo para determinar actividad biológica

Los compuestos de Fórmula I se pueden poner a prueba usando los siguientes ensayos para determinar su actividad antagonista o agonista de prostanoides *in vitro* e *in vivo* y su selectividad. Las actividades de receptores de prostaglandinas demostradas son DP, EP₁, EP₂, EP₃, EP₄, FP, IP y TP.

Expresión estable de receptores de prostanoides en la línea celular de riñón embrionario humano (HEK) 293(ebna)

Los ADNc de receptor prostanoides correspondientes a secuencias codificantes de longitud completa se subclonan en los sitios apropiados de vectores de expresión de mamíferos y se transfectan en células HEK 293(ebna). Las células HEK 293(ebna) que expresan los ADNc individuales se cultivan sometidas a selección y se aíslan colonias individuales después de 2-3 semanas de crecimiento usando el procedimiento de anillo de clonación y expandiéndose subsiguientemente en líneas celulares clonales.

Ensayos de unión a receptor prostanoides

Las células HEK 293(ebna) transfectadas se mantienen en cultivo, se cosechan y las membranas se preparan por centrifugación diferencial, tras lisis de las células en presencia de inhibidores de proteasas, para usar en ensayos de unión a receptor. Los ensayos de unión a receptor de prostanoides (para DP1, DP2 (CRTH2), EP1, EP2, EP3-III, EP4,

FP, IP y TP) se llevan a cabo en MES 10 mM/KOH (pH 6,0) (EP, FP y TP) o HEPES 10 mM/KOH (pH 7,4) (DP y IP), conteniendo EDTA 1 mM, catión divalente 2,5-30 mM y el radioligando apropiado. Los compuestos sintéticos se añaden en dimetilsulfóxido que se mantiene constante al 1 % (v/v) en todas las incubaciones. La reacción se inicia por adición de la proteína de membrana. La unión inespecífica se determina en presencia de 10 mM del prostanoido no radiactivo correspondiente. Las incubaciones se llevan a cabo durante 60-120 minutos a temperatura ambiente o a 30 °C y se terminaron por filtración rápida. La unión específica se calcula sustrayendo la unión no específica de la unión total. La unión específica residual en cada concentración de ligando se calcula y expresa como una función de concentración de ligando con el fin de construir curvas de respuesta a concentración sigmoidales. La afinidad de unión de los compuestos se determina calculando la constante de inhibición en el equilibrio (K_i) a partir de la ecuación $K_i = \ln Pt / 1 + [\text{radioligando}] / K_d$ donde K_d es la constante de disociación en el equilibrio para la interacción radioligando:receptor y Pt es el punto de inflexión de las curvas de dosis-respuesta.

Los Ejemplos 1 a 4 se pusieron a prueba en el ensayo de unión anterior para el receptor EP4 y demostraron CI_{50} de menos de 500 nM.

Ensayos de agonistas y antagonistas de receptor prostanoido

Se llevaron a cabo ensayos de segundos mensajeros de células completas que miden estimulación de acumulación de AMPc en células HEK-293 (ebna)-hEP4 para determinar si los ligandos de receptor son agonistas o antagonistas. Las células se recogieron y resuspendieron en HBSS conteniendo HEPES 25 mM, pH 7,4. La incubación contiene IBMX 0,5 mM (inhibidor de fosfodiesterasa, disponible de Biomol). Las muestras se incubaron a 37 °C durante 10 minutos, la reacción se terminó y los niveles de AMPc se midieron después. Se añadieron ligandos en dimetilsulfóxido que se mantienen constantes al 1 % (v/v; agonistas) o al 2 % (v/v; antagonistas) en todas las incubaciones. Para agonistas, las respuestas de segundos mensajeros se expresan como una función de concentración de ligando y se calculan tanto valores de CE_{50} como la respuesta máxima según se compara con un estándar de PGE_2 . Para antagonistas, la capacidad de un ligando para inhibir una respuesta de agonista se determina llevando a cabo curvas de dosis-respuesta en presencia de agonista de PGE_2 a una concentración correspondiente a su CE_{70} . Los valores de CI_{50} se calculan como la concentración de ligando requerida para inhibir el 50 % de la actividad inducida por PGE_2 .

En el ensayo de antagonista de receptor EP4, los compuestos de Ejemplos 1 a 4 mostraron una $CE_{50} < 500$ nM.

Ensayo de edema de zarpa de rata

El procedimiento es el mismo que se describe en Chan y cols. (J. Pharmacol. Exp. Ther. 274: 1531-1537, 1995).

Hiperalgnesia inflamatoria aguda inducida por carragenina en ratas

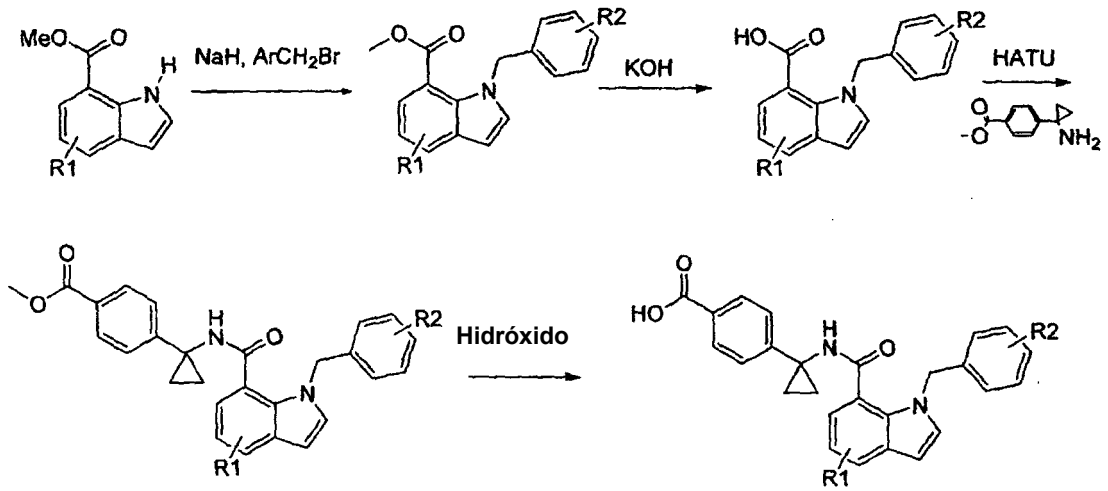
El procedimiento es el mismo que se describe en Boyce y cols. (Neuropharmacology 33: 1609-1611, 1994).

Artritis inducida por coadyuvante en ratas

Ratas de Lewis hembra (peso corporal: 146-170 g) se pesaron, se marcaron en orejas y se asignaron a grupos (un grupo de control negativo en el que la artritis no se indujo, un grupo control de vehículo, un grupo de control positivo al que se administró indometacina a una dosis total de 1 mg/kg y cuatro grupos administrados con un compuesto de prueba a dosis diarias totales de 0,001-10,0 mg/kg) de tal forma que los pesos corporales fueron equivalentes dentro de cada grupo. Se inyectaron seis grupos de 10 ratas cada uno en una zarpa trasera con 0,5 mg de *Mycobacterium butyricum* en 0,1 ml de aceite mineral ligero (coadyuvante) y un grupo control negativo de 10 ratas no se inyectó con coadyuvante. Los pesos corporales, los volúmenes de zarpas contralaterales (determinados por pletismografía de desplazamiento de mercurio) y las radiografías laterales (obtenidas con anestesia de ketamina y xilazina) se determinan antes de (día -1) y 17 a 21 días tras la inyección de coadyuvante y los volúmenes de zarpa primarios se determinan antes de (día -1) y en días 4 y 17 a 21 tras la inyección de coadyuvante. Las ratas se anestesiaron con una inyección intramuscular de 0,03-0,1 ml de una combinación de ketamina (87 mg/kg) y xilazina (13 mg/kg) para radiografías e inyección de coadyuvante. Las radiografías se hacen de ambas zarpas traseras en el día 0 y en el día 17-21 usando el Faxitron (45 kVp, 30 segundos) y película Kodak X-OMAT TL y se desarrollan en un procesador automático. Las radiografías se evaluaron con respecto a cambios en los tejidos blandos y duros por un investigador que estaba ciego respecto al tratamiento experimental. Los cambios radiográficos siguientes se clasificaron numéricamente de acuerdo con la gravedad: volumen de tejido blando incrementado (0-4), estrechamiento o ensanchamiento de espacios articulares (0-5), erosión subcondral (0-3), reacción periosteal (0-4), osteolisis (0-4) subluxación (0-3) y cambios articulares degenerativos (0-3). Se usaron criterios específicos para establecer el grado numérico de gravedad para cada cambio radiográfico. La máxima puntuación posible por pata fue 26. Se administraron por vía oral un compuesto de prueba a dosis diarias totales de 0,1, 0,3, 1 y 3 mg/kg/día, indometacina a dosis diaria total de 1 mg/kg/día, o vehículo (metocel al 0,5% en agua estéril) dos veces al día empezando tras la inyección de coadyuvante y continuando durante 17 a 21 días. Los compuestos se prepararon semanalmente, se refrigeraron en la oscuridad hasta que se usaron y se mezclaron en vórtex inmediatamente antes de administración.

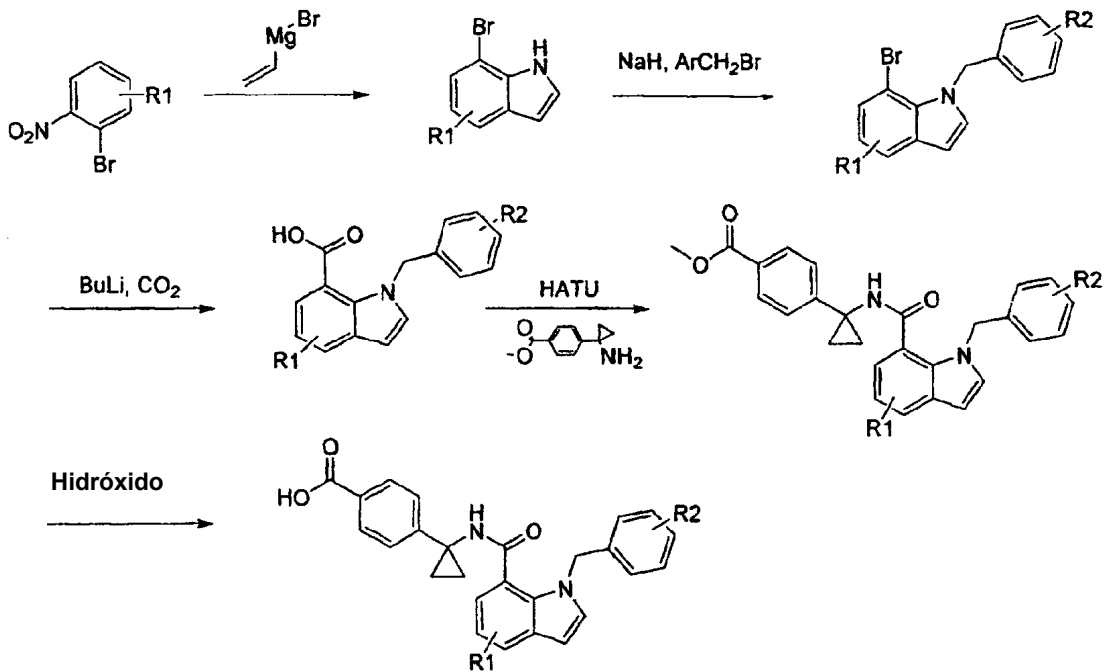
Procedimiento de síntesis

ESQUEMA 1



ESQUEMA 2

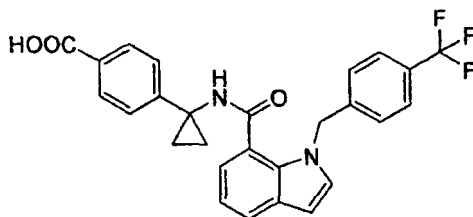
5



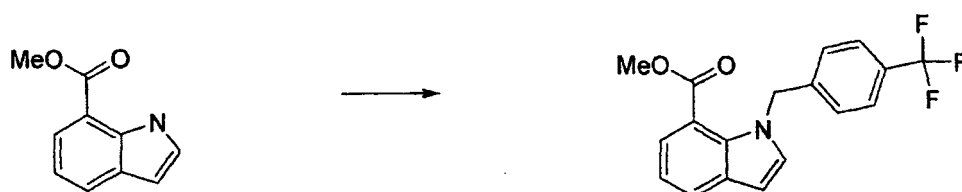
Ejemplo 1

Ácido 4-{1-[(1-[4-(trifluorometil)encil]-1H-indol-7-il)carbonil]amino]ciclopropil}benzoico

10



Etapa 1: 1-[4-(trifluorometil)benzil]-1H-indol-7-carboxilato de metilo

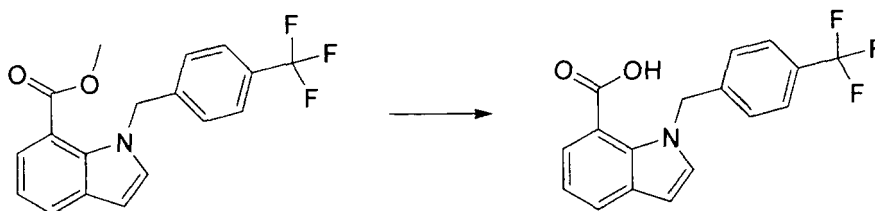


5

Se disolvieron 1H-indol-7-carboxilato de metilo (47,8 g, 273 mmol) y 1-(bromometil)-4-(trifluorometil)benzeno (81 g, 341 mmol) en DMF (1,3 l) a 0 °C. Se añadió parte a parte NaH al 60 % p/p (12 g, 300 mmol). El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a 0 °C durante 3 horas, después durante toda la noche a TA. La mezcla de reacción se desactivó con 3 l de NH₄Cl (saturado) y la fase acuosa se extrajo 3 veces con 1 l de éter. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con agua y salmuera. Se purificó el compuesto por cromatografía ultrarrápida en columna en gel de sílice. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,90 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,00 (d, 2H), 6,70 (d, 1H), 5,70 (s, 2H).

10

Etapa 2: ácido 1-[4-(trifluorometil)benzil]-1H-indol-7-carboxílico



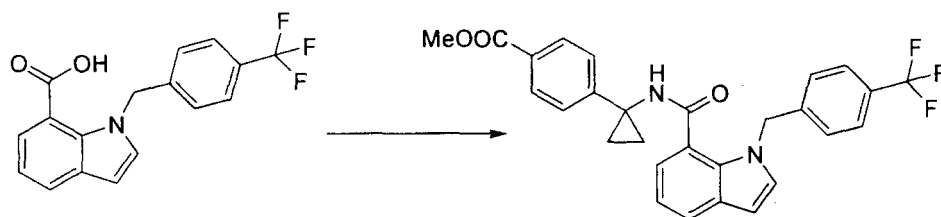
15

Se disolvió 1-[4-(trifluorometil)benzil]-1H-indol-7-carboxilato de metilo (11,7 g, 35,1 mmol) en 350 ml de THF/MeOH 1:1 y 175 ml de KOH 2N (10 eq., 351 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 18 horas. Después los disolventes se evaporaron a presión reducida. Se añadió HCl 2N (pH = 3) y la fase acuosa se extrajo 3x con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y después se concentraron a presión reducida. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 12,85 (s ancho, 1H), 7,80 (d; 1H), 7,60 (m, 3H), 7,50 (m, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,00 (d, 2H), 6,70 (d, 1H), 5,80 (s, 2H).

20

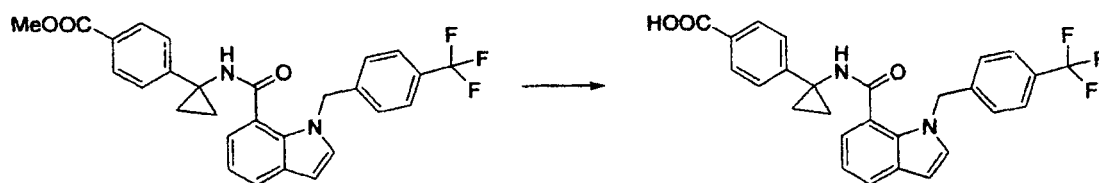
Etapa 3: 4-{1-[[4-(trifluorometil)benzil]-1H-indol-7-il] carbonil}amino]ciclopropil}benzoato de metilo

25



- Se añadieron 1-[4-(trifluorometil)encil]-1H-indol-7-carboxilato de metilo (30,8 g, 97 mmol), HATU (38,6 g, 101 mmol) y 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (24,9 g, 130 mmol) a DMF (483 ml). La solución se enfrió en un baño de hielo y se añadió DIPEA (50,6 ml, 290 mmol). La mezcla se dejó madurar durante toda una noche a TA y se añadieron 500 ml de EtOAc. La mezcla se vertió después en 2 l de NaHCO₃ (1/2 sat.). Se cortaron las fases y la fase acuosa se lavó 2 veces más con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron con Na₂SO₄. El disolvente se retiró y la mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,18 (s, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,60 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 6,90 (d, 2H), 6,65 (d, 1H), 5,70 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,20 (m, 2H), 0,95 (m, 2H).

Etapas 4: ácido 4-{1-[(1-[4-(trifluorometil)encil]-1H-indol-7-il)carbonil]amino]ciclopropil}benzoico

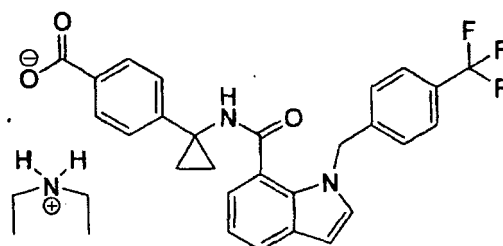


- Se disolvió 4-{1-[(1-[4-(trifluorometil)encil]-1H-indol-7-il)carbonil]amino]ciclopropil}benzoato de metilo (27 g, 55 mmol) en 549 ml de THF 549 ml de MeOH y 249 ml de una solución 2M de KOH. La mezcla se calentó a 50 °C durante 2 horas. Después de enfriar a TA, se añadieron 200 ml de agua y se retiraron los disolventes orgánicos. La solución se acidificó a pH 1-1,5 con HCl 3N y el sólido resultante se filtró y se lavó con agua. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 12,80 (s ancho, 1H), 9,15 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,25-7,11 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 5,70 (d, 3H), 1,15 (m, 1H), 0,90 (m, 2H). EM-ESI (477,4).

El Ejemplo 1 se sintetizó también como las sales de dietilamina, sodio, potasio y L-lisina. El procedimiento para preparar la sal de dietilamina de Ejemplo 1 se explica en el Ejemplo 1A más adelante. Las otras sales se pueden fabricar fácilmente por alguien de habilidad ordinaria en la técnica.

Ejemplo 1A

- 4-{1-[(1-[4-(trifluorometil)encil]-1H-indol-7-il)carbonil]amino]ciclopropil}benzoato de N-etiletanaminio

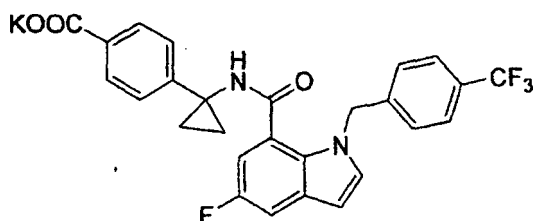


- Se disolvió ácido 4-{1-[(1-[4-(trifluorometil)encil]-1H-indol-7-il)carbonil]amino]ciclopropil}benzoico (13 g, 27,2 mmol) en 146 ml de etanol. Se añadió dietilamina (3,4 ml, 33 mmol) y la mezcla se agitó 30 minutos (formación de precipitado observada). Se añadieron 260 ml de éter metil- terc-butílico y la mezcla se dejó madurar una hora. El sólido se recogió

por filtración, se lavó con éter metil-terc-butílico y secó a vacío a 85 °C durante 24 h. RMN de ^1H δ Acetona- d_6 : 8,30 (1H, s), 7,90 (2H, d), 7,80 (1H, d), 7,55 (2H, d), 7,45-7,35 (4H, m), 7,15 (1H, d), 7,00 (2H, d), 6,70 (1 H, d), 5,80 (2 H, s), 2,60 (4H, c), 1,25-1,20 (2 H, m), 1,10-1,05 (8H, m).

Ejemplo 2

5 4-{1-[[5-fluoro-1-[4-(trifluorometil)encil]-1H-indol-7-il]carbonil]amino]ciclopropil}benzoato de potasio



Etapa 1: 7-bromo-5-fluoro-1H-indol

10



15

Se disolvió 2-bromo-4-fluoro-1-nitrobenzene (3,5 g, 15,9 mmol) en THF anhidro (160 ml) en N_2 . La reacción se enfrió a -45 °C y se añadió bromuro de vinilmagnesio (3 eq., 1 M), la mezcla se agitó durante 30 minutos a esta temperatura. La reacción se desactivó con NH_4Cl (sat.) y HCl 1N. La fase acuosa se extrajo después 3x con éter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y después se concentraron a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 11,45 (s ancho, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,25 (dd, 1H), 6,50 (dd, 1H).

Etapa 2: 7-bromo-5-fluoro-1-[4-(trifluorometil)encil]-1H-indol

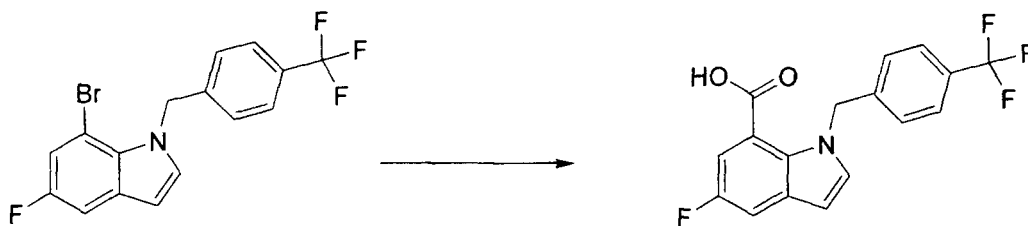
20



25

Se disolvieron 7-bromo-5-fluoro-1H-indol (900 mg, 4,20 mmol) y 1-(bromometil)-4-(trifluorometil)benzene (1,6 g, 6,7 mmol) en DMF (20 ml). La mezcla se enfrió a -10 °C y se añadió parte a parte NaH (185 mg, 4,6 mmol) durante 5 min. La mezcla se agitó durante 1 hora a esta temperatura. Se desactivó con NH_4Cl (1/2 sat.) y HCl 1N. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la fase acuosa se extrajo 3x con éter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua 3x, salmuera 1x y se secaron sobre MgSO_4 . El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7,70 (m, 3H), 7,45 (dd, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,65 (d, 1H), 5,90 (s, 2H).

Etapa 3: ácido 5-fluoro-1-[4-(trifluorometil)encil]-1H-indol-7-carboxílico



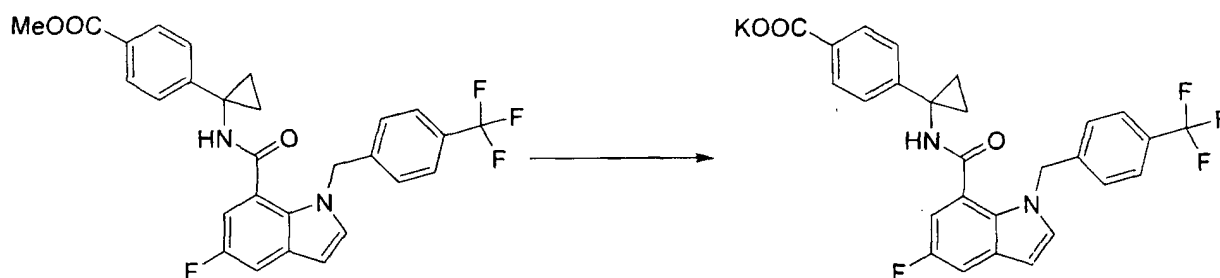
5 Se disolvió 7-bromo-5-fluoro-1-[4-(trifluorometil)encil]-1H-indol (1,3 g, 3,5 mmol) en THF (18 ml), la solución se desgasificó después se enfrió a -100 °C en nitrógeno. Se añadió n-BuLi (1,15 eq, 2,5 M) gota a gota y la reacción se agitó durante 5 minutos a esta temperatura. Se hizo burbujear gas CO₂ en la mezcla durante 5 minutos y se retiró el baño. Después de 10 minutos de agitación, la mezcla se desactivó con HCl 1N, se calentó a TA y se extrajo 3x con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y después se concentraron a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 13,2 (sa, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,65 (m, 3H), 7,30 (dd, 1H), 7,00 (d, 2H), 6,70 (d, 1H), 10 5,75 (m, 2H).

Etapas 4: 4-{1-[(5-fluoro-1-[4-(trifluorometil)encil]-1H-indol-7-il)carbonil)amino]ciclopropil}benzoato de metilo



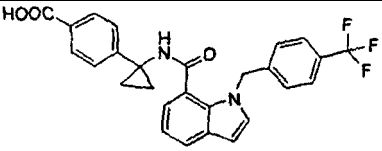
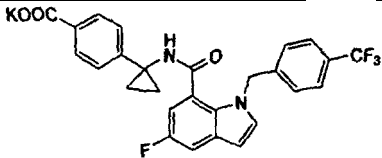
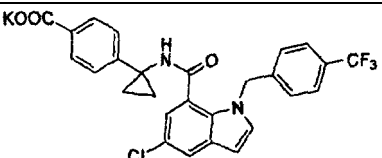
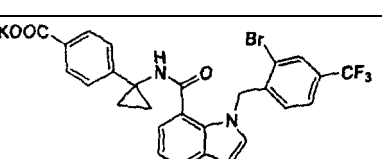
15 Se disolvieron ácido 5-fluoro-1-[4-(trifluorometil)encil]-1H-indol-7-carboxílico (218 mg, 0,65 mmol), HATU (283 mg, 0,74 mmol) y metanosulfonato de 1-[4-(metoxicarbonil)encil]ciclopropanaminio (374 mg, 1,3 mmol) en DMF (4 ml), después se añadió base de Hunig (0,34 ml, 2,0 mmol). La mezcla de reacción dejó madurar a TA durante toda una noche. La mezcla se transfirió a un embudo separador con EtOAc y NaHCO₃ (1/2 sat.). La fase orgánica se lavó con salmuera 4x (1/2 sat.), se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,25 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 20 7,55 (m, 4H), 7,20 (m, 3H), 6,90 (d, 2H), 6,65 (d, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,85 (d, 3H), 1,20 (m, 2H), 0,95 (m, 2H).

Etapas 5: 4-{1-[(5-fluoro-1-[4-(trifluorometil)encil]-1H-indol-7-il)carbonil)amino]ciclopropil}benzoato de potasio



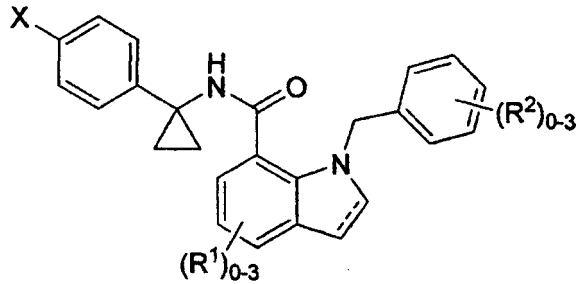
25 Se disolvió 4-{1-[(5-fluoro-1-[4-(trifluorometil)encil]-1H-indol-7-il)carbonil)amino]ciclopropil}benzoato de metilo (67 mg, 0,13 mmol) en 1 ml de THF/MeOH (1:1) y 0,5 ml de KOH 2N. Luego la mezcla de reacción se agitó a TA durante 18

- 5 h. La mezcla se enfrió y los disolventes se evaporaron a presión reducida. Se añadió HCl 2N (hasta pH = 3) y la fase acuosa se extrajo 3x con DCM. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua y salmuera, después se secaron sobre MgSO₄ se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en 1 ml de metanol y se añadió 1 eq. de KOH (0,065 ml de KOH 2N), el metanol se evaporó después a presión reducida. El sólido resultante se solubilizó en agua y la solución se liofilizó. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,15 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,55 (m, 4H), 7,15 (m, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 6,65 (d, 1H), 5,65 (s, 2H), 1,70 (s, 2H), 1,05 (s, 2H), 0,80 (s, 2H).

Ejemplo	Estructura	Nombre	m/z
1		Acido 4-{1-[(1-[4-(trifluorometil)bencil]-1H-indol-7-il)carbonil]amino]ciclopropil}benzoico	477,4 (M-1)
2		4-{1-[(5-fluoro-1-[4-(trifluorometil)bencil]-1H-indol-7-il)carbonil]amino]ciclopropil}benzoato de potasio	495,2 (M-1)
3		4-{1-[(5-cloro-1-[4-(trifluorometil)bencil]-1H-indol-7-il)carbonil]amino]ciclopropil}benzoato de potasio	510,6 (M-1)
4		4-{1-[(1-[2-bromo-4-(trifluorometil)bencil]-1H-indol-7-il)carbonil]amino]ciclopropil}benzoato de potasio	556,8 (M-1)

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



5

I

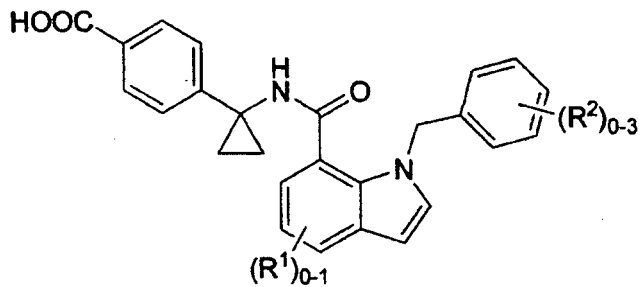
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

===== es un enlace doble;

X es -COOH o tetrazolio;

10 R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo constituido por: halo, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, fluoroalcoxi C₁₋₄ y acetilo.

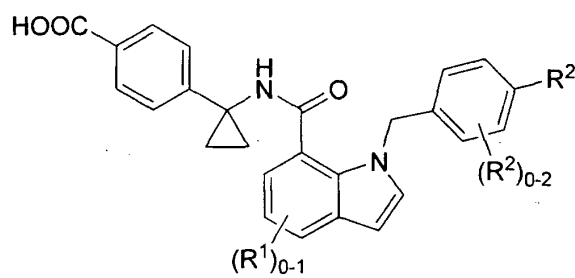
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de Fórmula Ia



15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que las variables R¹ y R² son según se han definido anteriormente.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 de Fórmula Ib



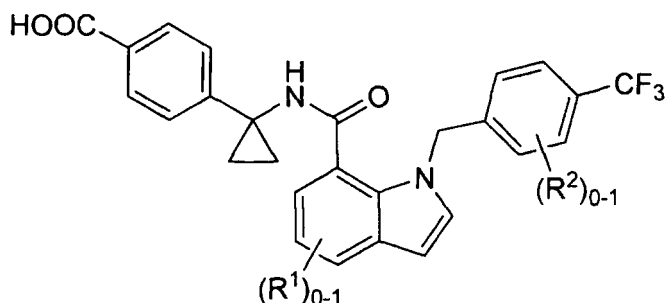
20

Ib

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que las variables R^1 y R^2 son según se han definido anteriormente.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 de la Fórmula Ic:

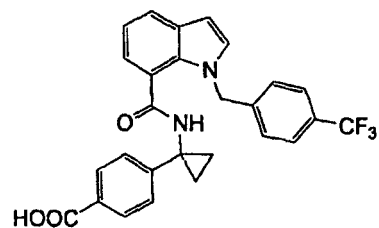
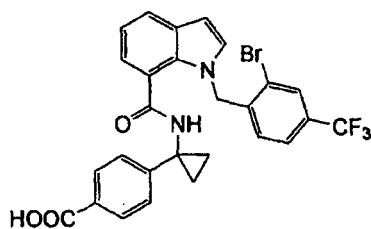
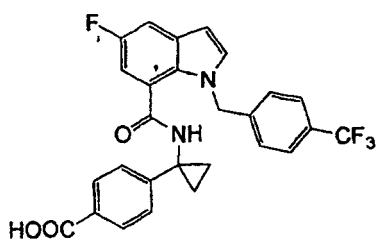
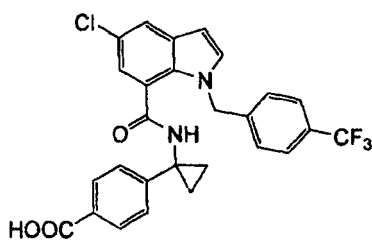
5



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que las variables R^1 y R^2 son según se han definido anteriormente.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de los siguientes:

10



o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos precedentes.

6. La sal de dietilamina, de sodio, de potasio y de L-lisina de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5.

15 7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente en mezcla con uno o más vehículos o excipientes fisiológicamente aceptables.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en medicina humana o veterinaria.

20 9. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la elaboración de un agente terapéutico para el tratamiento de dolor agudo o crónico, migraña, osteoartritis, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, gota, bursitis, espondilitis anquilosante, dismenorrea primaria, cáncer o aterosclerosis en un paciente en necesidad del mismo que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en un procedimiento de tratamiento según se ha definido en la reivindicación 9.

11. Una combinación de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y otro fármaco usado en el tratamiento, mejora o supresión de una afección definida en la reivindicación 9.

5